

Aplicação ao Doente Individual dos Resultados dos Ensaios Clínicos: Regras Práticas [19]

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa

Rev Port Cardiol 2003;22 (2): 259-268

RESUMO

Os ensaios clínicos aleatorizados, prospectivos e controlados (*randomized controlled trials* – RCTs) constituem o *gold-standard* da metodologia para gerar evidência científica, mas predominantemente no caso de intervenções terapêuticas e/ou preventivas: no caso de estudos diagnósticos ou prognósticos, o desenho é completamente diverso. Dado o esquema estrutural a que um ensaio clínico deve obedecer para ser válido – matéria já discutida na Revista – uma questão primordial terá necessariamente que ver com a aplicabilidade dos resultados encontrados num RCT a populações e/ou doentes individuais, diferentes dos analisados nesse ensaio específico. Por outras palavras, como é que o cardiologista prático sabe quando deve utilizar num seu doente individual um determinado tratamento, cuja eficácia e risco foram definidos num RCT de boa qualidade, isto é, com resultados válidos e importantes?

A solução mais simples seria encontrada na resposta à questão: «Será que o meu doente poderia ter participado – satisfazendo os critérios de inclusão e exclusão - no referido estudo?» Se a resposta fosse «sim», então a aplicabilidade dos achados do estudo ao doente assenta em terreno sólido, ainda que devesse ser feita com prudência. Se, pelo contrário, a resposta fosse «não» – porque o doente apresenta características demográficas muito diversas ou patologias concomitantes graves não presentes nos sujeitos do estudo, por exemplo – então a transferência dos dados terapêuticos fica muito comprometida. A análise destas questões não é fácil e merece, pela sua importância, uma abordagem sistematizada.

Neste artigo iremos resumir algumas regras práticas no sentido de rejeição (ou não) da aplicabilidade dos resultados de um ensaio clínico a outros

ABSTRACT

Applicability of Clinical Trial Results to the Individual Patient: Practical Guidelines

Randomized controlled trials (RCTs) constitute the methodological gold standard to generate therapeutic or preventive evidence. Diagnostic or prognostic evidence is given by studies with different designs, rather than RCTs.

Given the structural design that a RCT must present to be valid – discussed in previous issues of the *Journal* – one major question is the applicability of trial results to populations or individual patients that are different from those analyzed in that trial. In other words, how does the cardiologist know whether to apply a specific treatment – whose efficacy and risk profile have been defined in a good quality RCT, i.e. one with valid and important results – to his/her individual patient?

The simplest solution would be found in the answer to the question: “Could my patient have been enrolled in the study by satisfying its inclusion and exclusion criteria?” If the answer is “yes”, then it would be sound to apply the study results to the patient, so long as it is done carefully. If the answer is “no” (because the patient presents different demographic features or serious comorbidities not found in the trial subjects, for example), then transfer of the therapeutic results from the trial would be seriously compromised. The evaluation of these questions is complex and, due to its importance, deserves a systematic approach. In this article we will present some practical guidelines on whether to reject the applicability of RCT results to patients who are different from those

doentes, diferentes dos incluídos no estudo.

Palavras-Chave

Ensaio clínico aleatorizado prospectivo e controlado;
Validade externa; Aplicabilidade de resultados clínicos;
Cardiologia baseada na evidência

included in the trial.

Key words

Randomized controlled trials; External validity;
Applicability of trial results;
Evidence-based cardiology

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos aleatorizados, prospectivos e controlados (*randomized clinical trials* – RCTs) constituem o *gold-standard* da metodologia para gerar evidência científica, mas apenas no caso de intervenções terapêuticas e/ou preventivas: no caso de estudos diagnósticos ou prognósticos, o desenho é completamente diverso⁽¹⁾.

Dado o esquema estrutural a que um ensaio clínico deve obedecer para ser válido – matéria já discutida na Revista⁽²⁻⁴⁾ – uma questão primordial terá necessariamente que ver com a aplicabilidade dos resultados gerados num RCT a populações e/ou doentes individuais, diferentes dos analisados nesse ensaio específico. Por outras palavras, como é que o cardiologista prático sabe quando deve utilizar um determinado fármaco – cuja eficácia e risco foram definidos num RCT de boa qualidade, isto é, com resultados válidos e importantes – no seu doente individual?

A solução mais simples seria encontrada na resposta à questão: «Será que o doente poderia ter participado – satisfazendo os critérios de inclusão e exclusão – no referido estudo?» Se a resposta fosse «sim», então a aplicabilidade dos achados do estudo seria possível, ainda que devesse ser feita com prudência. Se, pelo contrário, a resposta fosse «não» (porque o doente apresenta características demográficas muito diversas ou patologias concomitantes graves não presentes nos sujeitos do estudo, por exemplo), então a transferência dos dados terapêuticos ficaria necessariamente comprometida⁽⁵⁾. A análise destas questões não é fácil e merece, pela sua importância, uma abordagem sistemática.

Neste artigo iremos resumir algumas regras práticas de avaliação no sentido de rejeição (ou não) da aplicabilidade dos resultados de RCTs a outros doentes, diferentes dos incluídos no estudo.

REGRAS PRÁTICAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA

A avaliação crítica da evidência científica (para qualquer que seja o tema

INTRODUCTION

Randomized clinical trials (RCTs) constitute the methodological gold standard to generate therapeutic or preventive evidence. Diagnostic or prognostic evidence is given by studies with different designs, rather than RCTs⁽¹⁾.

Given the structural design that a RCT must present to be valid – discussed in previous issues of the Journal⁽²⁻⁴⁾ – one major question is the applicability of trial results to populations or individual patients that are different from those analyzed in that trial. In other words, how does the cardiologist know whether to use a specific drug – whose efficacy and risk profile have been defined in a good quality RCT, i.e. one with valid and important results – to his/her individual patient?

The simplest solution would be found in the answer to the question: “Could my patient have been enrolled in the study by satisfying its inclusion and exclusion criteria?” If the answer is “yes”, then it would be sound to apply the study results to the patient, so long as it is done carefully. If the answer is “no” (because the patient presents different demographic features or serious comorbidities not found in the trial subjects, for example), then transfer of the therapeutic results from the trial would be seriously compromised⁽⁵⁾. The evaluation of these questions is complex and, due to its importance, deserves a systematic approach.

In this article we will present some practical guidelines on whether to reject the applicability of RCT results to patients who are different from those included in the trial.

PRACTICAL GUIDELINES FOR CRITICAL APPRAISAL

Whatever the subject, the critical appraisal of scientific evidence is based on a series of guidelines for analyzing the methodological quality of the study that has been chosen as the base for scientific proof. This is the methodological basis of evidence-based medicine and has been fully described in previous articles^(6,7).

Before discussing the basic measures for calculating individual risks, it is important to remember that the differences between study participants and patients in real-world practice tend to be quantitative (differences in degree of risk for the disease or responsiveness to therapy) rather than qualitative (no risk,

considerado) passa pela definição de um conjunto de regras de análise da qualidade metodológica do estudo que se elegeram como base da prova científica. Esta é a base da metodologia da cardiologia baseada na evidência (CBE) e já foi amplamente apresentada em artigos anteriores^(6, 7).

Antes de se iniciar a discussão sobre as medidas de base necessárias para calcular riscos individuais, é importante relembrar que as eventuais diferenças entre os doentes participantes num estudo e os doentes da vida real tendem a ser mais quantitativas (diferenças nos riscos de base de doença, ou de resposta ao tratamento), do que qualitativas (risco ausente ou nenhuma resposta ao tratamento)⁽⁸⁾.

Neste artigo pretendemos utilizar abordagem análoga para responder à questão da validade externa (aplicabilidade a outros doentes que não os do ensaio original) dos RCTs em cardiologia. Seguindo a filosofia das fontes originais em que nos baseámos^(9, 10), os «guias» serão apresentados sob o formato de questões dirigidas a situações em que o cardiologista se verá forçado a rejeitar a aplicabilidade dos resultados (se a resposta aquelas for afirmativa). O quadro condensa as perguntas e servirá de base à discussão subsequente.

Quadro **Regras de avaliação crítica sobre a aplicabilidade dos resultados de um ensaio clínico ao doente individual**

Como aplicar os resultados aos doentes individuais?

Questões biológicas

Existem diferenças fisiopatológicas na doença em causa que possam diminuir a resposta ao tratamento?

Existem diferenças nos doentes que possam diminuir a resposta ao tratamento?

Questões socio-económicas

Em termos de aderência ao tratamento, existem diferenças significativas entre os doentes?

Em termos de disponibilidade de cuidados, existem diferenças significativas entre o estudo e a vida real?

Questões epidemiológicas

Apresentam os doentes patologias concomitantes que possam alterar significativamente os benefícios e riscos potenciais do tratamento?

Os benefícios potenciais sobrepõem-se aos riscos e custos?

Qual é o risco do doente individual de ter o evento/resultado negativo em causa?

APLICAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS AOS DOENTES INDIVIDUAIS

Questões biológicas

Existem diferenças fisiopatológicas na doença em causa que possam diminuir a resposta ao tratamento?

A definição de doença nem sempre é fácil, quer na vida real quer no contexto dos RCTs. As definições dos livros de texto são de facto muitas vezes pouco claras e limitam-se a resumir – habitualmente num quadro – as frequências de aparecimento de sinais e sintomas em determinados contextos

or no response to therapy)⁽⁸⁾.

In this article, we will use an analogous approach to answer the question of external validity of RCTs in cardiology (the applicability to patients other than those in the original trial). Following the philosophy of the original sources on which this article is based^(9, 10), the guidelines are presented as questions that probe for situations in which clinicians may be forced to reject applicability (if the answers to the questions are affirmative). The table below lists the questions and will form the basis of the following discussion.

Table **Guidelines for critical appraisal of the applicability of the results of a clinical trial to the individual patient**

How can the results be applied to individual patients?

Biologic issues

Are there pathophysiological differences in the illness under study that may lead to a diminished treatment response?

Are there patient differences that may diminish the treatment response?

Social and economic issues

Are there important differences in patient compliance that may diminish the treatment response?

Are there important differences in provision of care between the trial and real-life practice?

Epidemiologic issues

Do the patients have comorbid conditions that significantly alter the potential benefits and risks of the treatment?

Are the potential benefits greater than the risks and costs?

What is the risk of the individual patient having the adverse event/outcome in question?

APPLICATION OF TRIAL RESULTS TO INDIVIDUAL PATIENTS

Biologic issues

Are there pathophysiological differences in the illness under study that may lead to a diminished treatment response?

It is not always easy to define a disease, either in real life or in the context of RCTs. Textbook definitions are in fact often unclear and merely summarize, usually in a table, the frequency with which signs and symptoms appear in particular contexts, using this as the basis for the definition of the disease⁽¹¹⁾. In an RCT, on the other hand, it is the inclusion and exclusion criteria defining the characteristics that the patients respectively must and must not present that define the pathology in question^(12, 13).

The response to treatment can vary according to different pathophysiological mechanisms. When we speak of hypertension, for example, we may not always be referring to exactly the same disease in terms of the applicability of interventions, since this pathology shows different responses to treatment depending on whether the patient is white or black, the latter presenting a better response to diuretics and a worse response to beta-blockers⁽¹⁴⁾. This

específicos, como base de definição de doença⁽¹¹⁾. Num RCT, por outro lado, são os critérios de inclusão e exclusão que definem as características que os doentes devem – e não podem, respectivamente – apresentar que definem a patologia em causa^(12, 13).

A resposta ao tratamento pode variar devido a mecanismos fisiopatológicos diferentes: podemos não nos estar a referir exactamente à mesma doença – em termos de aplicabilidade de intervenções – quando falamos por exemplo de hipertensão arterial, já que esta patologia apresenta uma resposta ao tratamento diferente conforme o doente é de raça branca ou negra (esta última apresenta uma melhor resposta aos diuréticos e pior aos beta-bloqueantes)⁽¹⁴⁾. Este exemplo alerta para o facto de um diagnóstico, só por si, não bastar para servir de base a esquemas terapêuticos baseados em ensaios clínicos.

É crucial assegurar que a patologia estudada no RCT é análoga, em termos de resposta ao tratamento, ao do doente individual, utilizando se necessário evidência proveniente de estudos básicos, genéticos ou de animais (para a análise fisiopatológica), e ainda estudos observacionais que documentem as alterações fisiopatológicas em doentes e a sua resposta aos agentes terapêuticos⁽⁹⁾.

Existem diferenças nos doentes que possam diminuir a resposta ao tratamento?

Tal como diferenças na doença, também diferenças nos doentes propriamente ditos – isto é, nas suas características individuais – poderão alterar as respostas ao tratamento. Existem três contextos para que isto se verifique: diferenças no metabolismo de drogas, respostas imunitárias variadas e de factores ambientais próprios.

O primeiro contexto refere-se a diferenças na metabolização de medicamentos (rápida *versus* lenta, por exemplo), que podem ter consequências díspares com a sua utilização, com toxicidade a poder verificar-se no caso de metabolização lenta de drogas *versus* uma menor eficácia nos doentes com uma metabolização mais rápida⁽¹⁵⁾. Estas diferenças poderão ser esclarecidas em estudos de biodisponibilidade e farmacocinética.

O segundo contexto situa-se a nível de respostas imunes, cuja variação pode influenciar o resultado de intervenções: por exemplo, a vacina do *Haemophilus influenza* é menos eficaz em certas populações do Alasca e certos grupos etários (mais avançados) têm tendência a responder menos bem à vacina pneumocócica.

example shows that a diagnosis is not by itself sufficient basis for therapeutic regimes based on clinical trials.

It is essential to ensure that the pathology studied in the RCT is analogous to that of the individual patient in terms of treatment response, if necessary by using evidence from basic, genetic or animal studies for pathophysiological analysis, as well as observational studies documenting pathologic changes in patients and their response to therapeutic agents⁽⁹⁾.

Are there patient differences that may diminish the treatment response?

Just as there are differences between diseases, so differences between patients and their individual characteristics can alter the response to treatment. There are three contexts in which this is found: differences in drug metabolism, immune response, and environmental factors.

The first of these arises from differences in drug metabolism (such as rapid *versus* slow), which may lead to differing effects such as toxicity in the case of slow metabolizers or decreased efficacy in rapid metabolizers⁽¹⁵⁾. Such differences may be shown up by pharmacokinetic and bioavailability studies.

Variations in immune response may also modulate treatment effect. *Haemophilus influenzae* vaccine, for example, has a lower efficacy in some Alaskan populations, and older age-groups tend to respond less well to pneumococcus vaccine.

Finally, environmental factors may also be important, as is shown by the fact that the incidence of thyroid dysfunction from amiodarone is known to differ in low versus high iodine environments⁽¹⁶⁾.

Social and economic issues

Are there important differences in patient compliance that may diminish the treatment response?

Differing compliance with treatment regimes may of course lead to differences in therapeutic outcomes.

For example, if a treatment regime in a trial is very complicated, whether in its mode of administration, its side effects, or the difficulty in monitoring its effects, it may be impractical to apply to patients who are not under the rigorous control practiced in the trial. A typical case is the alcoholic with dilated cardiopathy and left ventricular systolic dysfunction who is indicated for stroke prophylaxis with oral anticoagulants such as warfarin but who cannot follow this regime because it is impossible to monitor the level of anticoagulation, together with potential hemorrhagic complications from cranial trauma resulting from the falls that such patients invariably have⁽¹⁷⁾.

Finalmente, os factores ambientais podem também ser importantes, como se demonstra com o conhecido facto da incidência de disfunção tiroideia com a utilização de amiodarona diferir em regiões com alto, *versus* baixo, teor de iodo⁽¹⁶⁾.

Questões socio-económicas

Em termos de aderência ao tratamento, existem diferenças significativas entre os doentes?

Diferentes aderências aos esquemas de tratamento propostos aos doentes poderão, naturalmente, provocar diferentes resultados terapêuticos.

Por exemplo, se um esquema terapêutico incluído num estudo for muito complexo – quer pelo modo de administração, pelos efeitos secundários que pode apresentar ou pela dificuldade de monitorização dos seus efeitos – pode tornar impossível a aplicação prática a doentes que não estão sujeitos ao controle habitualmente rigoroso do ensaio. Um caso típico é o do doente alcoólico com cardiopatia dilatada e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo que, apesar de ter indicação para profilaxia do AVC com anticoagulação oral com varfine (por ex.), não poderá seguir esta terapêutica por impossibilidade de monitorizar o nível de anticoagulação, assim como de potenciais complicações hemorrágicas por traumatismo crâniano (devido às quedas que estes doentes sempre têm)⁽¹⁷⁾.

Em termos de disponibilidade de cuidados, existem diferenças significativas entre o estudo e a vida real?

A aplicação no doente individual de técnicas terapêuticas (estudadas em RCTs) que requeiram pessoal especializado, equipamento sofisticado e obrigatoriedade de intervenções invasivas para assegurar a sua administração efectiva e segura, pode ser impossível em contextos onde estas exigências não possam ser satisfeitas.

Por exemplo, a evidência que em certas populações de doentes com EAM o tratamento com PTCA directa (primária) é superior ao da terapêutica trombolítica⁽¹⁸⁾, não é aplicável a um hospital sem laboratório de hemodinâmica ou que, possuindo-o, não tenha disponibilidade permanente de equipas de cardiologia de intervenção.

Outra situação típica neste contexto é o da difícil aplicação ao doente «real» de uma técnica cirúrgica que foi estudada em hospitais de ponta noutros países, com equipas cirúrgicas muito experientes, cuidados pós-cirurgia

Are there important differences in provision of care between the trial and real-life practice?

It may be impossible to apply therapeutic techniques as studied in RCTs to the individual patient in situations when these techniques require specialized personnel, sophisticated equipment or invasive interventions to safely and effectively administer a treatment, and these requirements cannot be met.

For example, evidence that in some populations of patients with acute myocardial infarction (AMI), primary PTCA is better than with thrombolytic therapy⁽¹⁸⁾ is not applicable to a hospital that has no hemodynamic laboratory, or, if it has one, does not have interventional cardiology teams on permanent call.

Another common situation is the difficulty of applying to a real patient a surgical technique that has been studied in state-of-the-art hospitals in other countries with highly experienced surgical teams, advanced post-operative care and generally much better quality health care⁽⁴⁹⁾. One cannot be sure that the surgical team to which we refer our patient has similar mortality and morbidity rates to those in the original trial.

Epidemiologic issues

Do the patients have comorbid conditions that significantly alter the potential benefits and risks of the treatment?

RCTs can be explanatory (when they are designed to define the benefit of a therapy in highly selected and uniform populations – the concept of efficacy) or pragmatic (when they are designed to define the validity of an intervention in conditions that are more like those of the real world, in populations that are inevitably mixed – the concept of effectiveness). In either case, if our patient has a comorbid condition that by its seriousness could change the basic prognosis (such as diabetes in hypertensives), it may be difficult to apply the results of RCTs performed with patients who do not have this pathology. In this case, not only would controlling the diabetes be essential to the patient's prognosis, with all the associated implications, but the treatment regime for the patient's hypertension would also be very different, including angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers as first-line agents instead of the diuretics and beta-blockers that would be prescribed for most non-diabetic patients.

The definition of comorbid conditions of sufficient importance to cast doubt on the direct application of the treatment will derive from the physician's individual experience, together with high-quality cohort studies^(9, 40).

avancados e cuidados de saúde globais de muito melhor qualidade⁽¹⁹⁾. Como ter a certeza que a equipa cirúrgica a quem queremos enviar o nosso doente possui taxas de mortalidade e morbilidade semelhantes aos do estudo original?

Questões epidemiológicas

Apresentam os doentes patologias concomitantes que possam alterar significativamente os benefícios e riscos potenciais do tratamento?

Os RCTs podem ser explanatórios (quando procuram definir o benefício de uma terapêutica em populações muito seleccionadas e uniformes – é o conceito de eficácia) ou pragmáticos (quando procuram definir a validade de uma intervenção em condições o mais próxima da realidade possível, em populações necessariamente mistas – é a efectividade).

Em qualquer dos casos, se por hipótese o nosso doente possui uma patologia concomitante que possa, pela sua gravidade, alterar o prognóstico de base (por exemplo diabetes em doentes hipertensos), a aplicação dos resultados do RCT conseguidos em doentes sem essa patologia pode revelar-se muito difícil. Neste caso, não só o controle da diabetes seria primordial para o prognóstico do doente (com tudo o que este facto acarreta), como o esquema para a terapêutica da HTA deveria ser bastante diferente, com a utilização de inibidores do enzima de conversão ou antagonistas dos receptores da angiotensina II como agentes de 1.^a linha e não os diuréticos ou beta-bloqueantes que utilizaríamos na maioria dos doentes hipertensos não-diabéticos.

A definição de quais serão as patologias concomitantes com importância suficiente para pôr em causa a aplicação directa do tratamento provem da experiência individual do médico, assim como de estudos de coorte de boa qualidade^(9, 10).

BALANÇO ENTRE BENEFÍCIOS E RISCOS/CUSTOS DO TRATAMENTO

Qual é o risco do doente individual de ter o evento/resultado negativo em causa?

O cardiologista cuidadoso que deseja aplicar correctamente ao seu doente um esquema de tratamento, tem de ter em conta dois factores principais: em primeiro lugar, o risco de base que o doente apresenta e, em segundo lugar, a dimensão do benefício que espera que o tratamento possa induzir⁽²⁰⁾.

Uma das maneiras mais eficazes de encarar este problema é a utilização do conceito do número necessário tratar (NNT) – um conceito

Balance between the benefits and the risks and costs of treatment

What is the risk of the individual patient having the adverse event/outcome in question?

The conscientious cardiologist, who wishes to apply the correct treatment regime to his/her patient, must bear two main factors in mind: the patient's baseline risk and the magnitude of the benefit that it is hoped the treatment will bring⁽²⁰⁾.

One of the most effective ways of dealing with this question is by using the number needed to treat (NNT), a concept already presented in the *Journal*^(3, 21) and in other sources^(1, 22-24). The NNT is the number of patients who need to be treated over a specified period of time to prevent one adverse event (stroke, AMI, etc.). It is the inverse of the absolute risk reduction (1/ARR) – the baseline risk mentioned above. Another way to calculate the NNT is by subtracting the percentage of treated patients who suffer the adverse event from the percentage of untreated patients with the adverse event and dividing 100 by the result. Thus, if 20 out of every 100 untreated patients die and 10 out of 100 treated patients also die, the difference (20-10=10) is the denominator and the NNT to prevent one death would be 100/10=10 patients. In other words, we would need to treat 10 patients over a specified period to prevent one death. In this case, the magnitude of risk reduction for an adverse event brought about by the treatment – also known as the **relative risk reduction** (RRR) – would be 50% (20-10/20=0.5 or 50%)⁽¹⁰⁾, assuming that this figure remains constant across different subgroups.

As an example, patients with hypertension and no coronary artery disease can expect a reduction of around 15% in their risk for cardiovascular events if they take aspirin⁽²⁵⁾. In a population of hypertensive women with a baseline cardiovascular risk of between 2.5 and 5% (low), it is necessary to treat 200 patients for 5 years to prevent one cardiovascular event. However, it is known that of every 161 patients treated with aspirin, one will suffer a major hemorrhage, and so out of 1000 patients with these characteristics, aspirin will prevent 5 cardiovascular events but will also cause six major hemorrhages. Recommending aspirin for these low-risk patients would be at least questionable. On the other hand, for a patient with high cardiovascular risk (hypertensive, diabetic and aged 70 years), the NNT would be around 20⁽²⁶⁾, which means that in 1000 such patients 50 cardiac events would be prevented, but with the same 6 major hemorrhages – a situation in which the use of aspirin would be much more justifiable.

For the practicing cardiologist, who must decide on one course of action from among various possibilities, it is very important to determine the patient's baseline (absolute) risk, which is not easy

já apresentado na Revista ^(3, 21) e disponível em outras fontes ^(1, 22-24). O NNT define-se como o número de doentes que é preciso tratar, durante um determinado período de tempo, para que se possa evitar um evento adverso (AVC, EAM, etc.). Calcula-se como o inverso da redução do risco absoluto (1/RRA) – o tal risco de base acima enunciado. Outro processo de calcular o RRA é subtrair da percentagem de doentes não tratados (com o evento adverso) a percentagem de doentes tratados (com o evento adverso) e dividir 100 pela diferença encontrada: se, por exemplo, 20 de cada 100 doentes não tratados viessem a morrer e 10 de cada 100 doentes tratados viessem também a morrer, então a diferença (20-10=10) seria o denominador e o NNT para evitar uma morte seria então 100:10=10 doentes, isto é, teriam de se tratar 10 doentes durante um determinado período de tempo, para evitar uma morte. Neste caso, a dimensão da redução do risco para um evento adverso induzido pelo tratamento – também designado como redução do risco relativo (RRR) – seria de 50 % (20-10/20=0,5 ou 50 %) ⁽¹⁰⁾ sendo que, nestes cálculos, assume-se que este valor se mantenha constante nos diferentes subgrupos.

Eis um exemplo: doentes com hipertensão arterial e sem doença coronária podem esperar uma redução de cerca de 15 % no seu risco de eventos cardiovasculares se tomarem aspirina ⁽²⁵⁾; numa população de mulheres hipertensas com um risco de base cardiovascular entre 2,5 a 5 % (baixo), é necessário tratar 200 doentes durante 5 anos para evitar um evento cardiovascular; no entanto, sabemos que, de cada 161 doentes tratados com aspirina, um irá ter uma hemorragia major, pelo que, se considerarmos 1.000 doentes nestas condições, a aspirina evitará 5 eventos cardiovasculares mas à custa de provocar seis episódios hemorrágicos *major*: recomendar aspirina para estes doentes de baixo risco será no mínimo questionável. Por outro lado, para um doente com risco cardiovascular alto (hipertenso, diabético e com 70 anos) o NNT será de cerca 20 ⁽²⁶⁾, o que quer dizer que em 1.000 doentes prevenir-se-iam 50 eventos cardíacos, ainda que com os mesmos 6 episódios hemorrágicos *major* – uma realidade em que a utilização de aspirina é muito mais justificável.

Para o cardiologista prático - que tem de decidir um rumo de acção de entre vários possíveis – a determinação do risco de base (risco absoluto) do seu doente torna-se muito importante, uma tarefa não muito fácil de conseguir com rigor. Existem várias maneiras de o

to do with precision. There are several ways of doing this:

- using the individual physician's experience and intuition; this method is inevitably less rigorous and leads to considerable variation, since every clinician has different personal experience ⁽²⁷⁾;
- analyzing the absolute risk of patients who participated in published clinical trials; the problem with this approach is that the baseline risks vary enormously and are therefore of little use in determining the risk of the individual patient to be treated. This method can be improved by using well-defined subgroup analysis (hypertensives, young people, etc.), while being aware that most RCTs are not of sufficient size to make such an analysis reliable ⁽²⁸⁾;
- studying meta-analyses of specific trials, which merely increases the size of the populations of RCTs, which in theory, being based on a larger number of patients, will provide a more accurate estimate of the baseline risk ⁽²⁹⁾;
- another and perhaps more effective method is to analyze subgroups of patients participating in trials specifically designed to determine the prognosis of a particular pathology ⁽¹⁰⁾;
- finally, clinical prediction rules, which enable the potential benefit of the intervention to be determined, can be extremely useful in assessing patients' absolute risk ^(30, 31).

CONCLUSIONS

In modern cardiological practice, data derived from scientific research must be the basis of clinical decision-making in all situations, especially in therapy.

In this article we set out to present a series of questions that can be used by the physician in day-to-day practice to help strike a balance between drawing unjustifiable generalizations from RCTs and being excessively conservative in decision-making.

If the cardiologist suspects that the results are of questionable applicability to the individual patient, he or she should use common sense and medical experience to decide on the relative importance of each of the differences found in their patient, particularly whether the pathophysiological differences are remediable (for example, the treatment for cardiac tamponade is the same regardless of the cause); whether the treatment response can be modified (it is sometimes sufficient to adjust drug dosages to obtain a satisfactory response); whether the presence of comorbidities or predicted event rates is important (which will depend on the magnitude of the differences observed, which may strengthen or weaken the treatment being considered); or even whether improving local logistics will be sufficient to proceed with the treatment.

determinar:

- utilizando a experiência individual e intuição do médico; este método é necessariamente pouco rigoroso e muito variável (já que cada clínico tem experiências individuais diferentes de todos os outros)⁽²⁷⁾.
- análise do risco absoluto dos doentes que participaram nos ensaios clínicos publicados; o problema com esta abordagem é a enorme gama de riscos de base que aqueles apresentam, pouco relevante para determinação do risco do doente individual específico que se procura tratar. Esta abordagem, no entanto, pode ser melhorada com recurso a análise de subgrupos bem definidos (hipertensos, jovens, etc.), alertando que a maior parte dos RCTs não apresentem uma dimensão suficiente para que esta análise seja fiável⁽²⁸⁾.
- estudo de meta-análises de ensaios específicos, um processo que se limita a expandir a dimensão das populações dos RCTs, de modo a fornecer, em teoria, uma estimativa mais correcta – porque baseada em maior número de doentes – do risco de base⁽²⁹⁾.
- Outra abordagem – talvez a mais eficaz – é a análise de subgrupos de doentes incluídos em estudos que procuram determinar especificamente o prognóstico de uma determinada patologia⁽¹⁰⁾.
- Finalmente, a utilização de regras de predição clínica, permitindo a determinação do potencial benefício da intervenção em causa, pode revelar-se muito útil na determinação do risco absoluto dos doentes^(30, 31).

CONCLUSÕES

A prática cardiológica moderna obriga a que os dados provenientes da investigação científica sirvam de base à decisão clínica em todos os contextos, com especial relevo no campo da terapêutica.

Neste artigo procurámos apresentar um conjunto de questões que podem servir como instrumento de análise para o médico prático que tenta, na sua actividade diária, obter um equilíbrio entre o fazer generalizações não-justificáveis dos resultados de RCTs e o ser demasiado conservador nas suas decisões.

Se o cardiologista suspeita que a aplicabilidade dos resultados ao seu doente é questionável, ele deverá então utilizar o seu bom senso e os seus conhecimentos médicos para decidir sobre a importância relativa de cada uma das discrepâncias encontradas no seu

doente, nomeadamente: se as diferenças fisiopatológicas são ou não ultrapassáveis (por exemplo, o tratamento do tamponamento pericárdico é o mesmo, independentemente da sua etiologia); se as respostas ao tratamento são incontornáveis (por vezes basta alterar a dosagem dos medicamentos para se conseguir uma resposta satisfatória); se a presença de patologias concomitantes ou taxas de eventos previstos são importantes (dependentes da dimensão das diferenças observadas, que podem potenciar ou contrariar o tratamento pendente); ou ainda se a melhoria local das condições logísticas será suficiente para avançar com o tratamento.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 LISBOA

e-mail: avc@fm.ul.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. London: BMJ Publishing Group, 2001.
2. Soares I, Carneiro AV. Princípios de análise metodológica de ensaios terapêuticos. Parte I: Validade dos resultados. *Rev Port Cardiol* 2002;21:457-69.
3. Soares I, Carneiro AV. Princípios básicos de análise metodológica de ensaios terapêuticos. Parte II: Importância dos resultados. *Rev Port Cardiol* 2002;21:613-26.
4. Soares I, Carneiro AV. Princípios básicos de análise metodológica de ensaios terapêuticos. Parte III: Aplicabilidade dos resultados ao doente individual. *Rev Port Cardiol* 2002; 21:783-95.
5. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000
6. Carneiro AV. A cardiologia baseada na evidência científica: princípios e prática. *Rev Port Cardiol* 2000;19:911-9.
7. Carneiro AV. Níveis de evidência científica e graus de recomendação: considerações metodológicas. *Rev Port Cardiol* 2000;19:1023-7.
8. Mulrow CD, Cook DJ, editors. *Systematic Reviews*. Philadelphia: ACP, 1998.
9. Dans AL, Danzi DF, Guyatt GH, et al, The Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patients. *JAMA* 1998;279: 545-9.
10. Guyatt GH, Rennie D, editors. *User's Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: JAMA & Archives Journals AMA, 2001.
11. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J, The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature. XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. *JAMA* 1999;281:1214-9.
12. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T, for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Int Med* 2001;134: 663-94.
13. *Fundamentals of clinical trials*. New York: Springer, 1998.
14. Falkner B, Kushner H. Effect of chronic sodium loading on cardiovascular response in young blacks and whites. *Hypertension* 1990;15:36-43.
15. Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, editors. *Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill, 2000.
16. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Int Med* 1984;101:28-34.
17. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
18. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al, De Wood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278: 2093-98.
19. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
20. Guyatt GH, Jaeschke RZ, Cook DJ. Applying the findings of clinical trials to individual patients. *ACP J Club* 1995;Mar-Apr:A12-A13.
21. Carneiro AV. Glossário de termos e conceitos utilizados pela cardiologia baseada na evidência científica. Parte II: Ensaios clínicos. *Rev Port Cardiol* 2001;20:203-10.
22. Muthu V. Taming the NNT: representing results for busy clinicians. *EB Oncology* 2001;2:62-3.
23. Sackett DL, Haynes RB. Summarizing the effects of therapy: a new table and some more terms. *ACP J Club* 1997;July-Aug:A15-A16.
24. Goodman SN. Probability at the bedside: the knowing of chances or the chances of knowing? *Ann Int Med* 1999;130: 604-6.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
26. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Int Med* 1997; 126:712-20.
27. *Clinical Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
28. Carneiro AV. Análise de sub-grupos em ensaios clínicos terapêuticos. *Rev Port Cardiol* 2002;21:339-46.
29. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. *JAMA* 2000;283: 2829-36.
30. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, et al, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XXII. How to use articles about clinical decision rules. *JAMA* 2000;284: 79-84.
31. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence-based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995;311:1356-9.